

原 著

小児てんかん成因の特異性

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

小 国 弘 量

(受付 昭和62年5月15日)

Pathogenesis of Epilepsy in Childhood**Hirokazu OGUNI**Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA)
Tokyo Women's Medical College

We examined the cause of 1442 epileptic patients at the age of onset less than 15 years old who had been treated in our pediatric department to clarify the specificity of the etiology of childhood epilepsy. The subjects were classified into 12 groups according to the modified International Classification of Epilepsies, and then analyzed individually using rather strict criteria as to pre-, peri-, and postnatal causes and the genetic factors. Twelve groups of epilepsies and their frequency of the presumptive etiology were as followed.

(1) Epilepsy with awakening grand mal (105 cases) (prenatal abnormalities 3.8%, perinatal abnormalities 3.4%, postnatal abnormalities 0%, positive family history of febrile convulsion or epilepsy 37.1%), (2) Absence epilepsy (55 cases) (9.1%, 5.4%, 0%, 34.5%), (3) Juvenile myoclonic epilepsy (9 cases) (0%, 0%, 0%, 44.4%) (4) West syndrome (182 cases) (29.1%, 31.3%, 5.5%, 4.4%), (5) Lennox syndrome (82 cases) (17.1%, 18.3%, 18.3%, 8.5%), (6) Borderlands of Lennox syndrome (69 cases) (11.6%, 17.4%, 4.3%, 24.6%), (7) Myoclonic epilepsy in infancy (33 cases) (7.9%, 7.9%, 2.6%, 26.3%), (8) Other types of secondary generalized epilepsy (36 cases) (41.7%, 19.4%, 8.3%, 19.4%), (9) Benign epilepsy of children with centro-temporal spike (BECCT) (177 cases) (2.3%, 3.4%, 1.1%, 29.9%), (10) Benign partial epilepsy (180 cases) (3.9%, 8.9%, 1.7%, 27.8%), (11) Partial epilepsy (182 cases) (8.7%, 5.4%, 6.5%, 24.4%), (12) Organic partial epilepsy (327 cases) (22.9%, 25.4%, 11.3%, 13.8%). (10), (11) and (12) were defined by our own criteria, according to the prognosis of the patients.

Presumptive etiology of 1442 patients were prenatal origin 13.7% (197 cases), perinatal origin 14.6% (211 cases) and postnatal origin 6.0% (86 cases). The genetic factors contributed 21.1% (304 cases) of 1442 cases but 49 of them had also pre-, peri-, and postnatal abnormalities.

We compared the presumptive acquired and genetic factors of each 12 groups of epilepsies. From the least acquired factors, there exist (3), (1), (9), (2), (10), (7), (11), (6), (5), (12), (4) and (8) in order.

On the contrary, concerning the genetic factors, gradual decrease of frequency from (3) to (8) in the same order as those of the acquired etiological factors, which means that both genetic factors and acquired factor cause various expression of epileptic condition. We find that our result have much in common with the multifactorial concept of generalized corticoreticular epilepsy proposed by Gloor so that the specificity of the etiology in the childhood epilepsy caused by not only the acquired abnormalities but also genetic factors.

緒 言

てんかんは、種々の成因によってもたらされる慢性の脳疾患であって、大脳ニューロンの過剰な発射に由来する反復性の発作を主徴とし、それに変異にとんだ臨床ならびに検査所見表出を伴うものであると定義されている¹⁾。したがっててんかんは、症候群であり異なった原因を持つ。そして乳幼児を含めた小児のてんかんの成因は、成年期発症のものに比べより多種多様であることが一般的に認められている。てんかんの成因を調べることは、その予防や予後の判定に役立つものである。現在までにてんかんの成因を検索した報告は数多いが、いずれも後天的な周生期障害を重視するものが多い。しかしその内容は、周生期障害の定義自体が曖昧なものや、障害の程度が記載されていないものなど必ずしも十分なものではない。またその対象も報告によって異なり、成人を中心とするものから、全年齢を包括して検討しているものまで幅広い。また近年注目されている遺伝に関しては同時に検討されておらず、後天的な障害と遺伝の関係に言及した報告は、乏しい。さらに古い報告などでは、てんかんの分類にも不十分なものが多く、てんかん分類や発作型とその成因などに言及したものも少ない。近年小児科領域では、CT スキャンをはじめとして、代謝疾患や変性疾患などその成因に寄与する診断技術の進歩は著しい。今回我々は、以上の点に留意しながら当科の症例に関してその成因を検討した。

対 象

昭和48年1月1日より昭和57年6月までの約10年間に当科を受診した全ててんかん患者の中で、当科で少なくとも3年以上経過観察され、十分な病歴聴取、原因検索、脳波検査を受けているものに限定した。3年以上という限定はてんかんの場合に、正しい診断や発作型分類、てんかん分類を行なう場合、ある程度経過観察期間が必要であり、短期間のみの観察による判断は、危険であると考えたからである。同時期に当科を受診し、てんかん発症年齢が15歳以下で、かつ3年以上経過を追跡しえたてんかん患者は1,442例であった。今回は、てんかん性脳波異常を合併する広義の熱性痙

攣、良性乳児痙攣²⁾、いわゆる潜在性てんかんについては対象から除外し、無熱性反復性の発作を有し、厳密なてんかんの定義に合致する診断確実な症例のみを対象とした。

方 法

外来診療録、入院診療録に記述された推定原因を、出生前、周生期、出生後に分類し、さらに3親等近親までの血縁者について、痙攣性素因と考えられるてんかん、熱性けいれんの家族歴の有無を調べ、(1) てんかんの家族歴、(2) 熱性痙攣の家族歴、(3) 発熱の有無の不明な痙攣の家族歴の3つに分類した。ただし、同一家系内に2項目が重複存在する場合には、(1) と (2) の場合には、(1) に入れ、(2) と (3) の場合には (2) に入れて検討した。出生後、周生期、出生後の推定原因としては、Lombroso ら³⁾および渡辺ら⁴⁾の成因の基準を適用した。

脳奇形の診断の多くは、解剖からではなくCT スキャン所見によって下された。周生期異常の中で、仮死に関しては2度以上、アブガールスコア⁵⁾では生後1分で4点以下の症例を、重症黄疸としては、治療として交換輸血を必要としたもの、あるいは核黄疸の症状の認められたものに限定し、単なる高ビリルビン血症で、光線療法のみで改善したものは除外した。新生児痙攣は出生前障害や他の明らかな原因のない症例に限定した。頭部外傷では、意識障害、頭蓋骨骨折、脳挫傷など重篤な例に限定した。統計は、 χ^2 検定を用いた。

小児、特に乳幼児のてんかんに対しては、成人、学童を中心とした従来の国際てんかん分類(1972)⁶⁾と国際発作型分類(1982)⁶⁾は、必ずしもよく適合しないので、筆者はそれらの一部を修正して分類した。修正した点は、主に続発全汎てんかんにおいて West 症候群、Lennox 症候群以外の症例を多数認め、臨床脳波学的症候群として、さらに細分化を試みたこと、部分てんかんにおいて、中心側頭部に焦点を持つ良性小児てんかん Benign epilepsy of children with centrotemporal spike (BECCT) に属さない症例についても、単に発作型で分類するのではなく、いくつかの臨床的症候群としてとらえる試みを行なった

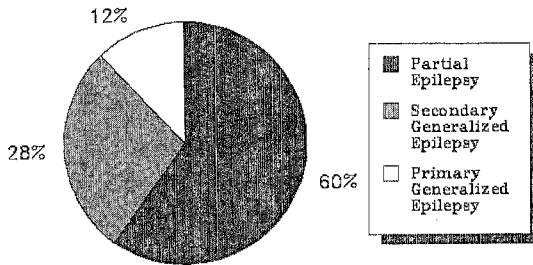


Fig. 1 Classification of the 1442 patients with epilepsy in childhood

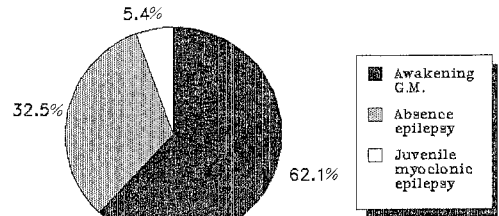
点である。

この修正分類により、本研究対象のてんかん症例を分類したところ、最も頻度の高いものは Fig. 1 に示すように、部分てんかんの866例であり、全体の60%を占めた。次は続発全汎てんかんの407例(28%)、原発全汎てんかんの169例(12%)の順であった (Fig. 1)。

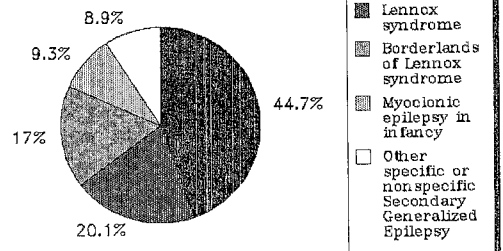
まず原発全汎てんかん群は、その発作型より、(1) 全汎性強直性間代性発作をもつ覚醒型大発作てんかん (awakening grand mal epilepsy) 105例 (62.1%)、(2) 欠神発作てんかん (absence epilepsy) 55例 (32.5%) と、(3) ミオクロニー発作を主徴とするいわゆる若年性ミオクロニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy) 9例 (5.4%) の3型に分類可能であった (Fig. 2A)。

続発全汎てんかんは、407例であった (Fig. 2B)。今回臨床脳波学的に Lennox 症候群の辺縁に位置すると考えられる Lennox 症候群周辺群 (borderlands of Lennox syndrome) と、さらにその中に含まれる幼児期発症のミオクロニーてんかん (myoclonic epilepsy in infancy) を別に分けて検討した。特に後者の存在は、その予後の比較的良好的な点と痙攣性素因の高率な合併であり、特異な症候群を形成すると考えられている。Lennox 症候群は、実際には158例であるが、West 症候群より移行した76例は、West 症候群に入れて検討したため82例となった。ただし Lennox 症候群の定義としては、二つ以上の小運動発作の合併と脳波上の広汎性遅棘徐波複合の存在を必須とした⁷⁾。周辺群の定義は、一つの小運動発作と全汎性遅棘徐波の存在とした。また幼児期発症のミオク

A Subclassification of the Primary Generalized Epilepsy (169 cases)



B Subclassification of the Secondary Generalized Epilepsy (407 cases)



C Subclassification of the Partial Epilepsy (866 cases)

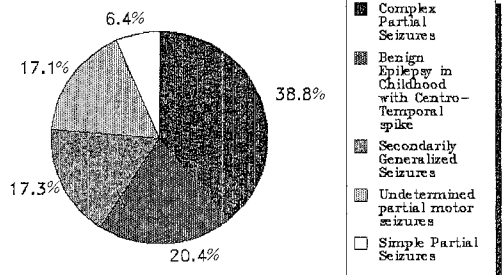


Fig. 2 Undetermined partial motor seizures = Undetermined whether simple or complex partial seizures due to insufficient information.

ロニーてんかんの定義は、Aicardi ら⁸⁾の定義を用い、主たる発作型が反復性汎ミオクロニー発作であり強直発作を合併せず、両側同期性の棘徐波や多棘徐波複合を認めるものである。神経学的異常合併例や進行性の変性疾患を除外した。また、最近注目を集めている severe myoclonic epilepsy in infancy⁹⁾は、大発作、複雑部分発作が主症状であること、予後が極めて不良であるなど臨床脳波学的特徴が異なるため、この群ではなく、その他の続発全汎てんかんに分類した。

部分てんかん866例中、中心側頭葉に棘波を持つ

良性小児てんかん (BECCT) 20.4%, 複雑部分発作を持つ部分てんかん38.8%, 二次性全汎化発作17.3%, 睡眠中に発生するなどの理由で意識減損の存否が不明な焦点性運動発作17.1%, 単純部分発作6.4%の順であった (Fig. 2C). 最近, BECCT 以外にも機能性部分てんかんと考えられる症例の報告があり, 従来の器質性部分てんかんと区別されてとりあげられている. しかし, 今回の検討では, BECCT 以外に後頭葉に焦点を持つ良性部分てんかん (benign partial epilepsy of childhood with occipital spike and waves by Gastaut)¹⁰⁾ や, benign affective epilepsy of childhood by B. Dalla Bernardina¹¹⁾ に該当する例は認められなかった. しかしこの BECCT を除く691例中にも, 予後良好な症例は多数含まれており, 前記の如く, 本研究では発作型分類以外に, 予後を含めた以下の如き臨床的分類基準で, 部分てんかん症例を細分類した (Table 1).

第1群は, 最終観察時知能がIQ 80以上, 精神神経学的異常を伴わず, 当院受診後1年以内に発作が消失した症例を, ここでは“benign partial epilepsy”とした. 180例がこの定義を満足した. 第2群は, 上記3項目中(1)と(2)は満足するが, (3)に該当せず, 発作が当院受診後1年以上続いた症例であり, これを単に“partial epilepsy”とした. 184例が第2群に属した. 第3群は, 最終観察時IQが80以下, あるいは精神神経学的異常を持

つという点で, 上記2群のいずれとも異なるもので, “organic partial epilepsy”とした. またCTスキャンで明らかな器質性病変が認められた場合は, 第3群に含めた. 327例が, 第3群に分類された. この群の発作持続期間は長短種々であった.

以下本研究では, 覚醒型大発作てんかん (type 1), 欠神発作てんかん (type 2), 若年性ミオクロニーてんかん (type 3), West 症候群 (type 4), Lennox 症候群 (type 5), Lennox 症候群周辺群 (type 6), 幼児期発症のミオクロニーてんかん (type 7), その他の続発全汎てんかん (type 8), 複雑部分発作 (type 9), 単純性部分発作 (type 10), 焦点性運動発作 (type 11), 二次性全汎化発作 (type 12), BECCT (type 13) の13型の部分てんかんについて成因を検討した. 部分てんかん (type 9, 10, 11, 12, 13) については, さらに別の視点から BECCT を含め, benign partial epilepsy (type 14), partial epilepsy (type 15), organic partial epilepsy (type 16) の4型に細分類して同様に成因を検討した.

結 果

1. 成因別にみた各種てんかん型の頻度 (Fig. 3a~g)

成因別に, 如何なるてんかん群が如何なる頻度で存在するかを検討した. ただし部分てんかんの分類は, 発作型分類ではなく, Table 1 の臨床分類を用い, 原発全汎てんかん3型, 続発全汎てんかん5型, 部分てんかん4型, 計12型に分けた.

a. 脳奇形: 32例に認められ, 41%がorganic partial epilepsyに, 31%がWest 症候群に, 13%がpartial epilepsyに, 6%がLennox 症候群にそれぞれ占められていた.

b. 低出生体重児 small for date baby (SFD): 全体で69例認められたが, organic partial epilepsy は全体の36%と最も多く, また全体の51%は, BECCT を除く部分てんかんで占められた.

c. 神経皮膚症候群: 54%がWest 症候群, 28%がorganic partial epilepsyであった.

d. 仮死: やはりorganic partial epilepsyが39%と最も多く, West 症候群, benign partial

Table 1 Our new classification of the Partial Epilepsies according to the prognosis of the seizures and mentality (excluding the patients with BECCT)

(1) Benign partial epilepsy (180 cases)	
IQ > 80 at last examination	
No neurological nor psychiatric symptoms	
Seizures were easily controlled within 1 year after visiting our hospital	
(2) Partial epilepsy (184 cases)	
The same clinical features as (1) except for the seizures persisting for more than 1 year	
(3) Organic partial epilepsy (327 cases)	
IQ < 80 at last examination or positive neurological or psychiatric symptoms or the abnormal findings on the CT scan	

epilepsy の順であった。

その他：早産(e), 出生後の中枢神経感染症(f), 新生児痙攣(g)に起因すると考えられるてんかん病型の分布も、ほぼ同様に organic partial epilepsy と続発全汎てんかん群で占められていた。

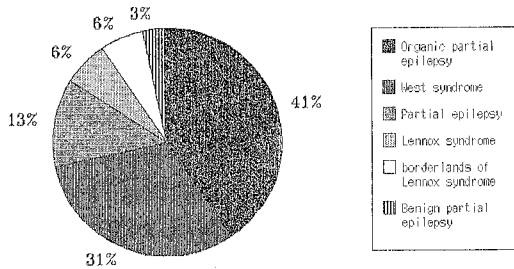
以上要約すると、何らかの要因が陽性であった後天的異常494例中、organic partial epilepsy, West 症候群, Lennox 症候群, その他の続発全汎てんかんの4型の合計は、全体の78%を占めた。

2. 各てんかん型別にみた推定原因の頻度 (Table 2, Table 3)

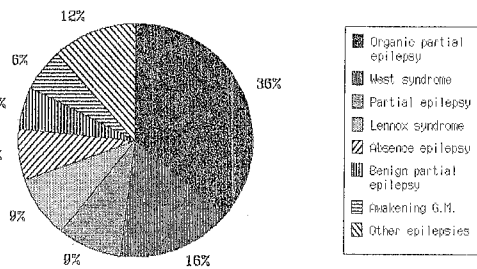
1) 原発全汎てんかんの3型 (type 1, 2, 3)

出生前の異常として胎内異常が type 1の3.8%, type 2の9.1%に認められ、これは全例SFDであった。周生期異常では仮死と重症黄疸が

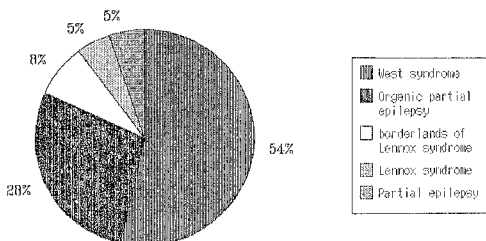
a Cerebral Anomalies (32 cases)



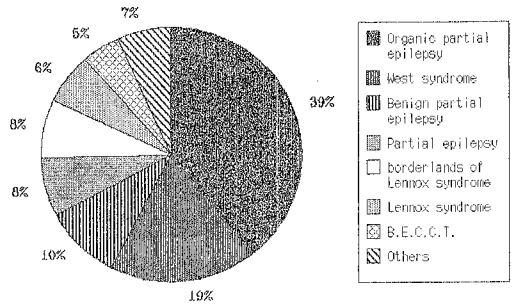
b Small For Date Baby (69 cases)



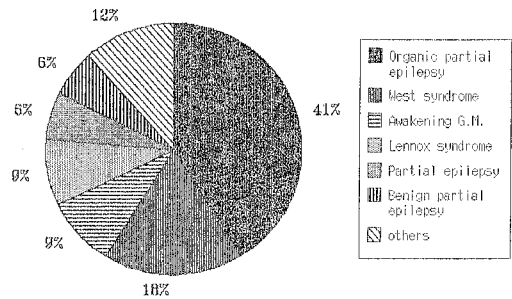
c Neurocutaneous syndrome (39 cases)



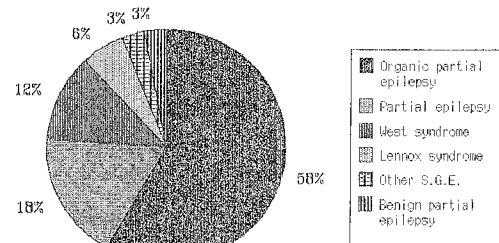
d Asphyxia (106 cases)



e Premature Delivery (34 cases)



f Postnatal C.N.S. infection (34 cases)



g Neonatal Convulsion (31 cases)

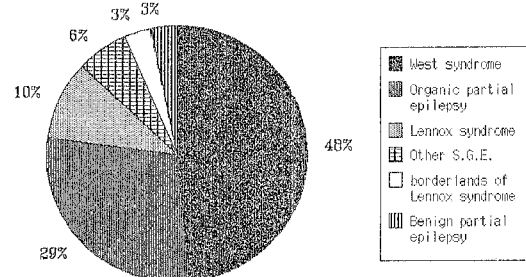


Fig. 3 The pre-, peri-, and postnatal abnormalities and the subsequent occurrence of the epilepsies

Table 2 Prenatal, perinatal and postnatal abnormalities of the 16 types of epilepsies

	Types of Epilepsies Number of cases	1 105	2 55	3 9	4 182	5 82	6 69	7 38	8 36	9 339	10 55	11 148	12 150	13 177	14 180	15 184	16 327
Prenatal	Cerebral anomalies	0.0	0.0	0.0	5.5	2.4	2.9	0.0	0.0	2.4	9.1	2.0	1.3	0.0	0.6	2.2	4.0
	Intrauterine abnormalities	3.8	9.1	0.0	8.8	11.0	2.9	5.3	5.6	3.5	5.5	8.1	6.0	2.3	3.3	3.8	11.0
	Neurocutaneous syndrome	0.0	0.0	0.0	11.5	2.4	4.3	0.0	0.0	2.7	1.8	1.4	0.7	0.0	0.0	1.1	3.4
	Chromosomal abnormalities	0.0	0.0	0.0	0.55	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.7	0.0	0.0	0.0	0.9
	Neurodegenerative diseases	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	30.6	0.0	1.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0
	Other abnormalities	0.0	0.0	0.0	2.7	1.2	1.4	2.6	2.8	0.3	0.0	4.7	0.0	0.0	0.0	0.0	3.7
	Asphyxia	1.0	3.6	0.0	11.0	8.5	11.6	5.3	5.6	5.0	7.3	10.8	11.3	2.8	5.6	4.3	12.8
Perinatal	Severe jaundice	0.0	1.8	0.0	2.7	1.2	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	1.3	0.6	0.0	0.0	1.5
	Neonatal convulsion	0.0	0.0	0.0	8.2	3.7	1.4	0.0	5.6	1.2	0.0	4.7	2.0	0.0	0.6	0.0	2.8
	Abnormal delivery	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0	1.4	0.0	0.0	0.9	0.0	0.0	1.3	0.0	1.1	0.0	1.0
	Cerebrovascular disorders	0.0	0.0	0.0	3.8	1.2	1.4	0.0	2.8	0.3	3.6	1.4	0.7	0.0	0.6	0.0	1.5
	C.N.S. infection	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0	2.8	0.6	0.0	1.4	0.7	0.0	1.1	0.0	1.5
	Premature delivery	0.0	0.0	0.0	3.3	3.7	1.4	2.6	2.8	1.5	3.6	2.7	2.0	0.0	0.0	1.1	4.3
	Other abnormalities	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Postnatal	C.N.S. infection	0.0	0.0	0.0	2.2	2.4	0.0	0.0	2.8	5.3	1.8	3.4	2.0	0.0	0.6	3.3	6.1
	Acute encephalopathy	0.0	0.0	0.0	1.1	4.9	0.0	0.0	0.0	0.9	1.8	0.7	0.7	0.0	0.0	1.6	1.0
	Subdural hematoma	0.0	0.0	0.0	0.6	3.7	0.0	0.0	2.8	0.0	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.7
	Cerebrovascular disorders	0.0	0.0	0.0	0.6	1.2	1.4	0.0	0.0	0.6	3.6	1.4	1.3	0.0	0.0	1.1	1.8
	Acute infantile hemiplegia	0.0	0.0	0.0	0.0	4.9	0.0	0.0	0.0	0.3	1.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6
	Head traume	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.3	0.0	0.7	0.0	0.6	0.6	0.0	0.3
	Other abnormalities	0.0	0.0	0.0	1.1	1.2	1.4	2.6	8.3	0.9	0.0	1.4	0.0	0.6	0.6	5.4	0.9

C.N.S.=Central Nervous System

Types of Epilepsies

1 : Awakening grand mal, 2 : Absence epilepsy, 3 : Juvenile myoclonic epilepsy, 4 : West syndrome, 5 : Lennox syndrome, 6 : Borderlands of Lennox syndrome, 7 : Myoclonic epilepsy in infancy, 8 : Other types of secondary generalized epilepsy, 9 : Epilepsy with complex partial seizures, 10 : Epilepsy with simple partial seizures, 11 : Epilepsy with undetermined partial seizures, 12 : Epilepsy with secondarily generalized seizures, 13 : Benign epilepsy of children with centro-temporal spike, 14 : Benign partial epilepsy, 15 : Partial epilepsy, 16 : Organic partial epilepsy

Table 3 Positive family histories of the epilepsy and febrile convulsion in the 16 types of epilepsies

Type of Epilepsies	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Febrile convulsions	19.0	7.3	18.2	1.1	6.1	14.5	13.2	8.3	13.9	9.1	10.8	14.7	16.9	17.8	16.3	8.6
Epilepsy	17.1	25.4	11.1	2.7	1.2	8.7	13.2	8.3	7.1	3.6	4.1	9.3	12.4	10.0	7.1	4.9
Undetermined convulsion	1.0	1.8	15.1	0.6	1.2	1.4	0.0	2.8	0.5	1.8	0.0	0.7	0.6	0.0	1.0	0.3
Total	37.1	34.5	44.4	4.4	8.5	24.6	26.4	19.4	21.5	14.5	14.9	24.7	29.9	27.8	24.4	13.8

Undetermined seizures=Undetermined whether epilepsy or febrile convulsion due to insufficient information.

F.C.=Febrile Convulsion

Numbers for various types of the epilepsies were the same as those in the Table 1.

1.0~3.6%に認められたが、後天性異常は1例も認められなかった。てんかん、熱性痙攣の家族歴は、てんかんが11.1%~25.4%に、熱性痙攣の家族歴との合計では34.5%~44.4%と高率に認められた。

2) 続発全汎てんかん (type 4, 5, 6, 7, 8) それぞれ高率に出生前、周生期、後天性の異常が認められたが、特にこれら5てんかん型と異常の有無との間に有意の関連が認められたのは神経皮膚症候群、脳変性疾患、急性乳児片麻痺の合併であり、type 6, 7が、type 4, 5, 8に比べ合併頻度が少なかった($\chi^2 < 0.05$)。しかしその他の要因でもTable 2のようにtype 6, type 7は、異常頻度が、一段低い傾向にある。家族歴に関しては、逆にLennox 症候群周辺群、乳幼児期発症のミオクロニーてんかんの頻度が他の3型に比べ、てんかん、熱性痙攣の家族歴両者とも高く、全体では24.6%と26.4%にもなっている。

3) 部分てんかん

まず BECCT を除いた発作型別の4型 (type 9, 10, 11, 12) で検討したが、この4てんかん型と異常の有無との間に、有意の関連が認められたのは、脳奇形のみであった($\chi^2 < 0.05$)。他の要因では有意な関連は、認められなかった($\chi^2 > 0.05$)。てんかん、熱性痙攣の家族歴陽性率でも、4てんかん型と家族歴の有無の間に有意な関連は認められなかった ($\chi^2 > 0.05$)。

4) 次に我々独自の分類基準 (Table 1) (type

Table 4 Pre-, peri- and postnatal abnormalities and the positive family histories of epilepsy and febrile convulsion in 1442 patients with epilepsies

1. Prenatal (197 cases, 13.7%)	
1. Cerebral anomalies (32 cases)	Number of cases
(1) Porencephalus	6
(2) Agenesis of corpus callosum	3
(3) Microcephalus	8
(4) Hydranencephalus	1
(5) Arachnoid cyst	2
(6) Arteriovenous malformations	2
(7) Moyamoya disease	3
(8) Hydrocephalus	1
(9) Megalencephalus	1
(10) Nonspecific cerebral dysgenesis	6

2. Intrauterine abnormalities (93 cases)	
(11) First pregnancy > 35y	3
(12) Small for date baby (SFD)	69
(13) Threatened abortion	15
(14) Intrauterine infection	5
(15) Other intrauterine abnormalities	1
3. Neurocutaneous syndrome (39 cases)	
(16) Tuberous sclerosis	28
(17) Sturge-Weber syndrome	6
(18) Von Recklinghausen disease	4
(19) Unknown neurocutaneous syndrome	1
4. Chromosomal abnormalities	4
5. Degenerative diseases (12 cases)	
(20) Multiple sclerosis	1
(21) Neuronal ceroid lipofuscinosis	3
(22) Metachromatic leucodystrophy	1
(23) Progressive myoclonus epilepsy	3
(24) Other degenerative disease	1
6. Other abnormalities (21 cases)	
(25) Multiple anomalies	11
(26) Multiple anomaly syndrome	2
(27) Cerebral gigantism	2
(28) Congenital hypoparathyroidism	2
(29) Congenital muscular dystrophy	2
(30) Rett syndrome	2
2. Perinatal (211 cases, 14.6%)	
(31) Asphyxia only	80
(32) Asphyxia with convulsion	26
(33) Severe jaundice	13
(34) Neonatal convulsion	31
(35) Abnormal delivery	8
(36) Intracranial bleeding	13
(37) Cerebral infarction	2
(38) CNS infection	8
(39) Premature delivery	30
3. Postnatal (86 cases, 6.0%)	
(40) Acute encephalitis	21
(41) Acute meningitis	13
(42) Acute encephalopathy	9
(43) Reye syndrome	3
(44) Cerebrovascular disorder	11
(45) Subdural hematoma	7
(46) Acute infantile hemiplegia	6
(47) Head trauma	5
(48) Brain tumor	1
(49) Accidental anoxia	4
(50) Others	5
4. Unknown (948 cases, 65.7%)	

Positive family history of febrile convulsion and epilepsy (304 cases, 21.1%)

(1) Positive F.H. of epilepsy	122
(2) Positive F.H. of febrile convulsions	171
(3) Positive F.H. of undetermined seizures	11

13, 14, 15, 16) で、部分てんかんを再検討したところ、それぞれの項目で BECCT, benign partial epilepsy, partial epilepsy, organic partial

epilepsy の順に、異常の頻度が高かった。脳奇形、胎内異常、神経皮膚症候群、仮死、新生児痙攣、早産、出生後の中枢神経感染症の各要因で、その異常の有無と 4 てんかん型との間に有意の関連が認められた ($\chi^2 < 0.05$)。

次にてんかん、熱性痙攣の家族歴では、同じ順序で頻度が低くなっており、家族歴の有無とてんかん型との間に有意の関連を認めた ($\chi^2 < 0.05$)。中でも organic partial epilepsy では、その頻度が 13.8% と他の群 24.4% ~ 28.9% に比べ明らかに低かったが、benign partial epilepsy では BECCT とほぼ同率であった (Table 3)。

3. 全症例の成因の分布 (Table 4)

1442 例中、494 例 (34.3%) においては何等かの推定原因と考えられる要因があり、その内訳は、出生前 197 例 (13.7%)、周生期 211 例 (14.6%)、出生後 86 例 (6.0%) であった。他の 948 例 (65.7%) は原因不明と考えられた。

痙攣素因の家族歴では、3 親等近親以内の血縁者に関するてんかん、熱性痙攣の家族歴は、304 例 (21.1%) で陽性であった。その内てんかんは 122 例、熱性痙攣は 171 例、熱の有無の不明な痙攣は 11 例に認められた。またこれらの家族歴は、何等か

の他の要因が推定原因と考えられる 494 例の中の 49 例にも同時に存在した。

Fig. 4 は、いままで検討してきた 12 てんかん型 {部分てんかんを発作型別分類 (Fig. 2C) ではなく我々独自の病型分類 (Table 1) で分類した} に関して、出生前、周生期、出生後の異常頻度の合計をとり、その頻度が高いものを左側、低いものを右側へ順にならべたものである。一方てんかん、熱性痙攣の家族歴陽性率は、逆に右にいく程順に低下することが認められた。Fig. 4 では、その他の続発全汎てんかん (type 12)、West 症候群 (type 11)、organic partial epilepsy (type 10)、Lennox 症候群 (type 9) がその右側に、左側が若年性ミオクロニーてんかん (type 3)、覚醒型大発作てんかん (type 1)、BECCT (type 13) が図の左側に並び、それらの中間、すなわちてんかん、熱性痙攣の家族歴陽性率と出生前、周生期、出生後の異常頻度の合計の棒グラフの交わる交点周辺に、Lennox 症候群周辺群 (type 6)、partial epilepsy (type 15)、幼児期発症のミオクロニーてんかん (type 7) が存在する。

考 察

従来よりてんかんの成因としては、一般に外因

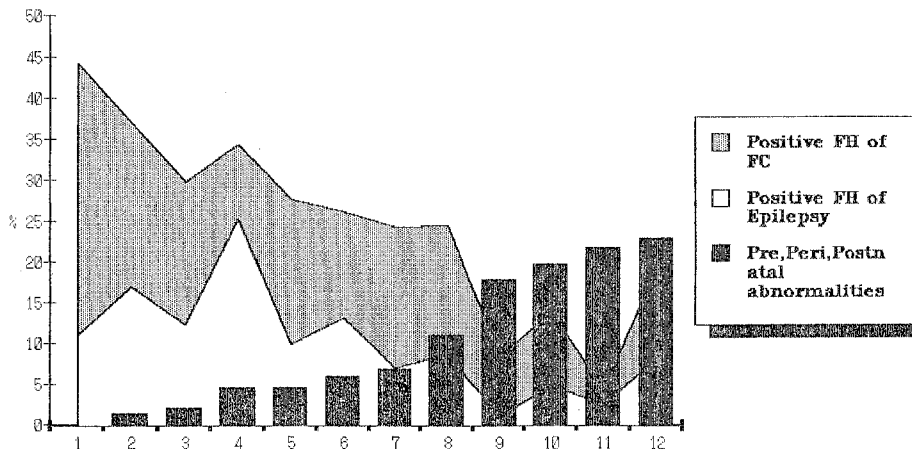


Fig. 4 Correlations between the acquired factors (sum of the frequencies of the pre-, peri- and postnatal abnormalities) and the genetic factors (positive family histories of the epilepsy and febrile convulsion) in 12 types of childhood epilepsies.

Types of epilepsies: 1 (type 3), 2 (type 1), 3 (type 13), 4 (type 2), 5 (type 14), 6 (type 7), 7 (type 15), 8 (type 6), 9 (type 5), 10 (type 16), 11 (type 4), 12 (type 8)

(分娩障害、外傷、中枢神経感染症など)が重視され、一部のてんかんでは遺伝(痙攣性素因)も重要な要因とされてきた。外因としては、現在までに種々の報告があるが、いずれも周生期障害の重要性を挙げているものが多い^{13)~21)}。

Bergamini ら¹³⁾は、我々と同様の病院統計に基づき、1,785例のてんかん患者の中で、周生期障害17.82%、外傷12.11%、感染11.93%、出生前障害1.85%としている。彼らの研究では、神経病院という性格上、小児から成人まですべて包含しているために出生前障害の割合が低くなっているものと考えられる。Joshi ら¹⁴⁾の研究では、続発全汎てんかん、部分てんかん合わせ688例中、頭部外傷が13.5%、中枢神経感染症が9%、分娩時外傷が3%以下、脳血管障害、脳腫瘍、熱性痙攣、結節性硬化症、代謝疾患の順となっている。

Gudmundsson ら⁷⁾は、Icelandにおけるてんかんの疫学調査をした結果、180,000人中987人のてんかん患者を認めた。そしてその原因として分娩障害と仮死14%、外傷8%、髄膜炎ないし感染症5%、血管障害4%、脳腫瘍2%を認めた。てんかん発症年齢は、10歳までが50%、10~29歳が30%、残り20%が30歳以上であった。

Hauser ら¹⁸⁾は、米国ミネソタ州 Rochester でのてんかんの疫学調査の結果、516例のてんかん患者を認め、その中で120例(23.3%)に何らかの原因があったと報告した。その中では、外傷5.2%、血管障害5.2%、脳腫瘍4.1%、先天性3.9%、感染症2.9%、出仮死1.4%、脳変性疾患0.6%の順となっている。

日本では、石田ら²⁰⁾の岡山における小児てんかん疫学調査がある。それによるとてんかん患者2,109例中672例(31.9%)に何らかの外因が見られ、出生前障害3.2%、周生期障害19.8%、出生後障害8.7%であった。また素因性が疑われるものが432例(21.2%)に認められたとしている。

黒川ら²¹⁾は、病院統計であるが、初診より10年以上経過した小児てんかん1,594例の中で、出生前障害3.9%、周生期障害13.1%、出生後障害4.4%を認め、全体で71%が原因不明としている。また発症要因の推定が可能であった症例は、発作型別に

みて點頭てんかん、小運動発作群、焦点性運動発作群に多かったとしている。

このように各要因の相対頻度が研究によりかなり異なるのは、研究方法の相違によるところが大と考えられる。上記 Joshi ら、Gudmundsson、Hauser らなどの疫学調査による統計においては、成人を含むことが多いせいと頭部外傷の頻度が増え、周生期障害、出生前障害が少ない。また病院統計による研究では、Bergamini ら、黒川らのように、周生期障害例の占める割合が大となる。このように患者の選択の方法、各要因の基準などで結果が変わる事も多く、単純に我々の成績と比較はできない。しかし出生前障害が当科で多い点以外は、同じような傾向といつてよいであろう。当科で出生前障害が多い理由としては、我々の研究では、同じ目的で施行された従来の多くの研究成果を参考として考える要因を詳しく分類したこと、病院統計であること、また当科に小児神経疾患患者が特に多く来院すること、更に入院精査が施行された症例も多く、CT スキャンはもちろん、代謝検査など詳細な検討がなされていることなどが原因と考えられる。このように15歳未満発症のてんかん患者の成因としては、成人を含む統計と異なり、出生前または周生期障害が発症原因として認められる症例が比較的大きな割合を占めるのが特徴と考えてよいであろう。

しかし、てんかんの成因を考える場合にこれらの要因がすべててんかん発症を説明できるかどうか検討しなければならない⁴⁾。この要因別のてんかん発症の程度に関しては、近年 Ellenberg ら²²⁾の大規模な前方視的研究があるが、出生前、あるいは周生期障害の一部の要因(低出生体重児、早期産、SFD)に関して、てんかん発症の原因とは有意な関係がないと結論している。また仮死などに関しても、てんかん発症が多いという報告と少ないという報告とがある。現在までに報告されたてんかんの成因に寄与する要因の中で、高い要因と低い要因、報告により高低の大きく異なる要因は次の通りである^{23)~30)}(番号は、Table 4を参照)。

1. てんかん発症の危険性の高いもの：(1) (3)

(4) (6) (14) (16) (17) (22) (24) (30) (40) (46)

2. てんかん発症の危険性が中等度に存在するもの：(2) (18) (27) (36) (38) (42) (43)

3. てんかん発症の危険性が低いもの：(7) (8) (9) (13) (20) (33) (35) (39) (41) (48)

4. 報告によりてんかん発症の危険性が大きく異なるもの：(12) (31) (32) (39)

このように相反する成績が生ずる原因として研究方法の違い、つまり対象、分析方法などの相違が大きな問題であろう。今後前方視的研究や、症例と対照との比較研究などの蓄積によって、各種要因のてんかん発生に果す役割をより明確化していかなければならないであろう。

てんかんと遺伝の関係については、現在までに種々の報告がある^{31)~35)}。それらを総合すると、各発作型別の遺伝負因陽性者の頻度は、juvenile myoclonic epilepsy 17~27%，absence epilepsy 7~20%，grand mal epilepsy 10~40%，BECCT 15~68%，complex partial seizures 1.0~30%，focal motor seizures 0~6.9%，Lennox syndrome 5~31%，West syndrome 1.5~17%であり、研究者によりかなりの幅がある。我々の結果もこれら数字とはほぼ同じ程度の頻度であった。また痙攣性素因陽性者の総数は304例で、全対象例の21.1%であり、石田らの報告とはほぼ一致する。

個別の原因別てんかん発生頻度に関しては主な、脳奇形、SFD、神経皮膚症候群、仮死、未熟児、新生児痙攣、出生後の中枢神経感染症の各要因の場合、次の4てんかん型、すなわち、organic partial epilepsy、West症候群、Lennox症候群、その他の続発全汎てんかんが上位を占めた。この中SFDや未熟児に関して、Ellenbergらはてんかん発生との因果関係は薄いことを、対照群との比較研究から結論づけている。我々の研究は、対照群との厳密な比較を行なっておらず、遺伝を含め今後の検討が必要と考えている。

最近epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep (ESES)³⁶⁾や、benign atypical partial epilepsy of childhood (ABPE)³⁷⁾、乳幼児期発症のミオクロニーてんかん (MEI)⁸⁾³⁸⁾など、いわゆるLennox症候群周辺

群ともいべき比較的予後良好なてんかん症候群が注目されている。今回は、非定型欠神発作や脱力発作など一つの小運動発作と、部分発作や二次性全汎発作を合併したものをLennox症候群周辺群として一括し、ESESやABPEはこの中に含めた。一方、MEIは、その特異な臨床脳波学的特徴より独立の亜型として検討した。

これらのてんかん群は機能的てんかんであるBECCTに近い病態と考えられたり (ABPE)³⁷⁾、光過敏性の頻度や家族歴陽性の頻度が高いなどの機能的特徴が目立つもの (MEI)³⁸⁾があり、従来のように機能的てんかんと器質性のてんかんのいずれかに明確に分類できない特徴があり、原発性と続発性てんかんの中間という意味で、intermediate generalized epilepsyと呼ぶグループもある³⁹⁾。同様に部分てんかんの中でも、BECCTのように、機能的部分てんかんの存在が明らかにされ、これらでは遺伝要因が重視されている⁴⁰⁾。今回我々は、小児の部分てんかんを発作型ではなく、臨床予後を中心に分類したところ、家族歴陽性率が高く、後天的障害要因の少ない機能的良性群が、BECCT以外に多数存在した事は重要である。

方法の項に述べた基準に従い、てんかんを12のてんかん亜型に分類し、その各々について成因を検討したところ、痙攣性素因 (3親等近親以内のてんかん、熱性痙攣の家族歴陽性) と後天性外因 (出生前、周生期、出生後の3つの要因の合計) の相対的重要度が Fig. 4 のような配列となり、種々

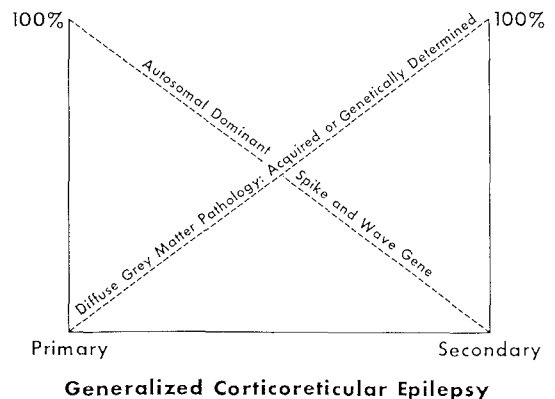


Fig. 5 Diagrammatic representation of the multifactorial concept of generalized epilepsies

のてんかん病態と臨床的によく相関することがわかった。

Fig. 5は、Gloorらのgeneralized corticoreticular epilepsyにおけるmultifactorial concept⁴¹⁾を示すが、痙攣性素因と後天的、出生前要因による皮質障害の重なりで、全汎てんかんの成因を説明している。Gloorら⁴¹⁾は、全汎てんかんの成因を、欠神発作を含め、大脳皮質の過剰興奮性によるものとしてとらえ、より過剰興奮性の軽い原発全汎てんかんと強い続発全汎性てんかんが生じ、その両者はあくまでもその両極をなすものと考え、その間に種々のスペクトラムをなす病態が考えられるとした。そして大脳皮質の過剰興奮性の原因として、3Hz棘徐波複合で遺伝される痙攣性素因と、後天性、先天性の広汎な皮質障害を考えている。また全汎てんかんのみではなく、部分てんかんにおいても同じ機序が考えられている。我々の結果も個々の対象に関しては若干異なるが、この説にてらしあわせるとまったく同様のことがいえよう。つまり痙攣性素因が主な原因となる原発全汎てんかん群やBECCTなどが左の極を形成し、外因が主となる続発全汎てんかん群やorganic partial epilepsyがその逆の右側の極を形成する。そしてその中間に痙攣性素因と外因を両者反比例しながら種々の程度合わせもつてんかん群が存在している。そしてそれらのてんかん群は、左側による程、つまり痙攣性素因が強い程臨床的にも予後良好なてんかん群を形成する。このことは、小児てんかんの成因として痙攣性素因と外因の相互の働きが重要であることを示している。今後は、これらの明らかな各てんかん群における成因を、遺伝的側面を含め、前方視的に追求していく必要がある。

結 語

我々は、小児てんかんの成因の特異性を調べるために、当科に受診した15歳以下発症の1,442例のてんかん患者の成因を検討した。患者は、修正した国際てんかん分類により12群のてんかん群に分類し、出生前、周生期、出生後の推定成因と痙攣の遺伝的要因を個々の症例につき分析した。

1,442例の推定成因は、出生前が13.7%(197例)、

周生期が14.6%(211例)、出生後が6.0%(86例)であった。遺伝的要因は、1,442例中21.1%(304例)に認められたがその内49例では、後天的要因も合併していた。12のてんかん群において後天的要因と遺伝的要因の関連を検討した結果、最も後天的要因の少ない頻度から順に、(1)若年性ミオクロニーてんかん、(2)覚醒型大発作てんかん、(3)中心側頭葉に棘波を持つ良性小児てんかん、(4)欠神発作てんかん、(5)良性部分てんかん、(6)幼児期発症のミオクロニーてんかん、(7)部分てんかん、(8)Lennox症候群周辺群、(9)Lennox症候群、(10)器質性部分てんかん、(11)West症候群、(12)その他の続発全汎てんかんであった。また逆に、遺伝的要因を見てみると後天的要因と同じ順番で、逆に(12)から(1)とその頻度が減少した。つまり後天的要因と遺伝的要因の両要因の割合が、原発全汎てんかんから続発全汎てんかん、機能性部分てんかんから器質性部分てんかんのスペクトラムを形成するてんかん病態をよく表わしていると考えられた。

我々の結果は、Gloorらの全汎性皮質網様体てんかん説とよく一致するものであり、小児てんかんの成因の特異性として後天的要因のみでなく、遺伝的要因の両者の関連が重要であると考えられた。

文 献

- 1) 和田豊治訳：てんかん事典。(Gastaut H編, WHO国際てんかん用語委員会共編), pp27, 金原出版, 東京(1974)
- 2) 福山幸夫：小児のてんかん境界領域—特に熱性痙攣およびいわゆる乳児痙攣について—, 精神医学 5: 211-223, 1963
- 3) Lombroso CT: Etiological and preventive aspects of epilepsy in the developing nervous system. Plenary Session 2 of E.P.I. (1981)
- 4) 渡辺一功, 松本昭子, 前原光夫：てんかんの成因と周生期障害, 神経進歩 27: 599-609, 1983
- 5) Merlis JK: Proposal for an international classification of the epilepsies. Epilepsia 11: 114-119, 1970
- 6) The Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal of revised clinical and electroencephalographic classification of epi-

- leptic seizures. *Epilepsia* 22 : 489-501, 1981
- 7) **Ohtsuka Y, Murakami N, Kobayashi K et al :** Lennox syndrome and its variants. *Folia Psychiat Neurol Jpn* 39 : 353-354, 1985
 - 8) **Aicardi J :** Course and prognosis of certain childhood epilepsies with predominantly myoclonic seizures. *In Advance in Epileptology. XIIth Epilepsy International Symposium.* (Wada JA, Penry JK ed), pp159-163, Raven Press, New York (1980)
 - 9) **Dravet C, Bureau M, Roger J :** Severe myoclonic epilepsy in infants. *In Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* (Roger J et al ed), pp171-175, John Libbey Eurotext, London, Paris (1985)
 - 10) **Gastaut H :** A new type of epilepsy: Benign partial epilepsy of childhood with occipital spike and waves. *Clin Electroencephalogr* 13 : 13-22, 1982
 - 11) **Bernardina D, Chiamenti C, Capovilla G et al :** Benign parital epilepsy with affective symptoms. *In Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* (Roger J et al ed), pp171-175, John Libbey Eurotext, London, Paris (1985)
 - 12) **和田豊治 :** 臨床てんかん学, pp77-118, 金原出版, 東京 大阪 京都 (1975)
 - 13) **Bergamini L, Begamasco B, Benna P et al :** Acquired etiological factors in 1785 epileptic subjects: Clinico-anamnestic research. *Epilepsia* 18 : 437-444, 1977
 - 14) **Joshi V, Katiyar BC, Mohan PK et al :** Profile of epilepsy in a developing country: A study of 1000 patients based on the international classification. *Epilepsia* 18 : 549-553, 1977
 - 15) **Canger R, De Castro R, Pruneri C et al :** Indagini sulgi aspetti medici psico-sociali delle epilessie; risultati preliminari di un'inchiesta. *Lega Italiana contro L Epilessia Boll* 11-12 : 33-40, 1975
 - 16) **Smith B, Robinson GC, Lennox WG :** Acquired epilepsy. (A study of 535 cases). *Neurology (Minneapolis)* 4 : 19-28, 1954
 - 17) **Gudmundsson G :** Epilepsy in Iceland; a clinical and epidemiological investigation. *Acta neurol Scand (Suppl 25)* 43 : 1-124, 1966
 - 18) **Hauser WA, Kurland LT :** Epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16 : 1-66, 1975
 - 19) **Degen R :** Epilepsy in children. An etiological study based on their obstetrical records. *J Neurol* 217 : 145-158, 1978
 - 20) **石田純郎 :** 岡山県における小児てんかんの神経疫学的研究. *てんかん研究* 2 : 1-12, 1984
 - 21) **黒川 徹, 花井敏男, 高木誠一郎 :** 小児てんかんの自然歴. *脳と発達* 11 : 2-15, 1979
 - 22) **Ellenberg JH, Nelson KB :** Birth weight and gestational age in children with cerebral palsy or seizure disorders. *Am J Dis Child* 133 : 1044-1048, 1979
 - 23) **Swaiman KF, Wright F :** *The Practice of Pediatric Neurology.* (2nd ed), pp881-984, Mosby, St Louis, Toronto, London (1982)
 - 24) **Menkes JH :** *Textbook of Child Neurology.* (2nd ed), pp161-275, Lea & Febiger, Philadelphia (1980)
 - 25) **Smith DW :** *Recognizable Patterns of Human Malformation.* (3rd ed), pp367-381, WB Saunders, Philadelphia et al (1982)
 - 26) **大沢真木子 :** 進行性筋ジストロフィー. 「新小児科学体系, 小児運動器病学 1」(福山幸夫, 水野美彦編), pp243-284, 中山書店, 東京 (1986)
 - 27) **Rosman NP, Peterson DB, Kaye EM et al :** Seizures in bacterial meningitis: Prevalence, patterns, pathogenesis, and prognosis. *Pediatr Neurol* 1 : 278-285, 1985
 - 28) **内海康交 :** 急性脳症の予後. *小児医学* 18 : 514-525, 1985
 - 29) **中村 敬 :** 新生児痙攣の臨床. *小児科* 20 : 601-610, 1979
 - 30) **Demyer F, Leviton A :** Perinatal factors and seizure disorders: An epidemiologic review. *Epilepsia* 26 : 287-298, 1985
 - 31) **坪井孝幸 :** てんかんと遺伝. (1) 入門講座. *臨床脳波* 20 : 488-499, 1978
 - 32) **坪井孝幸 :** てんかんと遺伝. (2) 入門講座. *臨床脳波* 20 : 558-641, 1978
 - 33) **坪井孝幸 :** てんかんと遺伝. (3) 入門講座. *臨床脳波* 20 : 558-641, 1978
 - 34) **坪井孝幸 :** てんかんの遺伝学的研究. *精神医学* 17 : 332-354, 1975
 - 35) **大沢真木子 :** 痙攣性疾患の遺伝予後—小児の痙攣. *小児科Mook* 21 : 12-40, 1981
 - 36) **Tassinari CA, Bureau M, Dravet C et al :** Electrical status epilepticus during slow sleep in children (ESES). *In Sleep and Epilepsy.* (Serman MB, Shouse MN, Passouant P ed), pp465-479, Academic Press, London, New York (1982)

- 37) **Aicardi J, Chevrie JJ**: Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Develop Med Child Neurol* 24 : 281-292, 1982
- 38) **Doose H**: Myoclonic astatic epilepsy in early childhood. *In* *Epileptic Syndromes in Infancy Childhood and Adolescence*. (Roger J et al ed), pp171-175, John Libbey Eurotext, London, Paris (1985)
- 39) **Pazzaglia P, Rossi PG, Cirignotta F et al**: Clinical and nosographic problem of generalized epilepsy. Intermediate generalized epilepsy (Ital). *Riv Neurol* 47 : 359-391, 1977
- 40) **Heijbel J, Blom S, Rasmuson M**: Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci. A genetic study. *Epilepsia* 16 : 285-293, 1975
- 41) **Gloor P**: The EEG in seizure disorders. A neurobiological view and some new technological applications. *In* *Epilepsy updated: Cause and Treatment*. (Robb P ed), pp31-50, Year Book Medical Publishers, Chicago, London (1980)
-